

(19)日本国特許庁 (JP)

## (1) 特開平7-126153 報

(11)特許出願公開番号

特開平7-126153

(43)公開日 平成7年(1995)5月16日

(51)Int.Cl.\*

A 61 K 9/14

// A 61 K 31/57

識別記号

ACJ

ACL

F I

A 61 K 9/14

31/57

K

ACJ

ACL

審査請求 未請求 請求項の数 1 書面 (全 7 頁)

(21)出願番号

特願平5-308500

(22)出願日

平成5年(1993)11月4日

(71)出願人 591041130

太田製薬株式会社

埼玉県大宮市三条町51番地

(72)発明者 戸島 洋一

埼玉県大宮市三条町51番地

(72)発明者 富樫 美津雄

埼玉県大宮市三条町51番地

(72)発明者 斎藤 充弘

埼玉県大宮市三条町51番地

(74)代理人 弁理士 南 孝夫 (外1名)

(54)【発明の名称】 大腸内放出型医薬製剤用粒状物

(57)【要約】

【目的】 医療の対象に関して、大腸において、薬物の効果を発揮するために経口投与において投与時から大腸に至るまでの間の消化器内では放出されず、大腸に至ってはじめて放出が可能となるように設計した大腸放出型医薬製剤用粒状物を提供する。

【構成】 この粒状物は、次の構成からなる。薬理学的に許容しうる担体物質をコアとし、そのコアの粒子表面に (a) 非晶質の薬理活性物質と胃内不溶性高分子物質とからなる混合層が形成されており、(b) 上記混合層の表面に水不溶性かつ半透膜形成性の高分子物質からなる層が形成されており、(c) さらに上記 (b) の層の表面に胃内不溶性高分子物質よりなる層が形成されている。

【効果】 1. 薬物が大腸へ確実に送達される。2. 水に難溶性の薬物の利用能が向上する。3. 薬物が大腸内で効果的に放出される。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬理学的に許容しうる担体物質をコアとし、そのコアの粒子表面に

(a) 非晶質の薬理活性物質と胃内不溶性高分子物質とからなる混合層が形成されており、

(b) 上記混合層の表面に水不溶性でかつ半透膜形成性の高分子物質からなる層が形成されており、

(c) さらに上記 (b) の層の表面に胃内不溶性高分子物質よりなる層が形成されている大腸内放出型医薬製剤用粒状物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【背景技術】近年、食生活の欧米化や大腸検査法の急速な進歩により、大腸癌や潰瘍性大腸炎、クロール病などの大腸疾患が著しく増加しつつあり、これらの大腸疾患に対して有効性の高いしかも副作用の少ない薬物療法の確立が望まれている。例えば、潰瘍性大腸炎について言えば、この疾患は大腸の粘膜または粘膜下層がびらんや潰瘍を形成する原因不明の非特異性炎症であり、病変の広がりに応じて直腸炎型・左側結腸炎型・全大腸炎型に分類され、コルチコステロイド投与による薬物療法が重要な役割を果している。

【0002】このコルチコイドを、剤皮をほどこしていない錠剤や顆粒剤として、あるいは腸溶性の剤皮をほどこした錠剤として経口投与すると、小腸から多くの薬物が吸収され、血液を介して薬物が全身に送達されるため、副腎機能の抑制に伴う副作用の発生頻度が高くなり、長期間の投与が困難となる。

【0003】一方、大腸での薬物吸収は少ないとから、このような手法とは別に、コルチコステロイドを経直腸的に注腸剤として投与し、全身作用が少なく患部粘膜に薬物を直接作用させる注腸療法も試みられているが、病変部位が深部大腸におよんでいる場合には薬剤が病変部位に到達せず、治療効果が期待できないという欠点がある。コルチコステロイドの経口投与において、疾患部位である大腸に到達した時に初めて薬物が放出される剤形が開発されれば、治療効果が高く、かつ、副作用の少ない薬物療法となる。

【0004】また、局所作用を有する制癌剤などの薬物についても、このような剤形とすれば大腸疾患に対する治療効果が期待できる。さらには大腸では小腸に比べてたん白分解酵素の活性が低いことから、通常の経口投与では分解され薬効を得ることができないような薬物について、これを大腸部位で吸収させるということが期待され、このタイプの大腸放出型製剤の開発が強く要望されている。

【0005】従来、大腸内で薬物を放出する手段として知られている第一のタイプは、特表昭57-500432に示されるような、大腸に到達するまでの消化管内の移動時間を計算に入れて大腸内で薬物を放出させようと

するタイプのものである。このタイプのものは、エチルセルロースのような水に不溶でかつ半透膜形成性の高分子物質で薬剤を被膜し、この被膜の厚さを調節して経口投与してから消化管内で薬物を放出し始めるまでの時間を遅延させるというものである。すなわち、薬剤が大腸に到達するまでの時間を設定し、コーティングフィルムの厚みを調整することにより、大腸部位付近に到達したときに、半透膜を通して薬物が徐々に放出されるようにするというものである。しかしながら、このタイプのものは薬剤の消化管内移動時間が他の要因により変動する要素が多いので、薬物放出制御の確実性に欠けるという欠点がある。

【0006】第二のタイプのものは特公平4-14083号公報に示されるような、消化管内におけるpHを利用して大腸内で薬物を放出するように制御するタイプのものである。人の消化管の中では小腸末端のpHが約7以上と最も高いので、メタアクリル酸コポリマーSのようなpH 7以上で初めて溶解する高分子物質で薬剤を被膜することにより、経口投与により大腸付近で薬物放出を制御するというタイプのものである。しかしながら、このタイプのものでは消化管pHには個体差があるため、小腸末端まで薬剤を送達させようとすればコーティングフィルムを厚くしなければならず、この場合厚くしそうすると薬剤が崩壊せずにそのまま排出されてしまうという場合を生じ、逆にコーティングフィルムの厚さが薄すぎると大腸に到達する前に薬物が放出されてしまうという可能性があるなど、このタイプのものも薬物放出制御の確実性に欠ける。

【0007】第三のタイプは腸内細菌を利用して大腸内で薬物放出を行わせようとするものである。小腸には微生物がほとんど存在しないが、大腸には腸内細菌が生育していることから、微生物によってのみ分解される化学結合(例えばアゾ結合)を薬物あるいはコーティングフィルムに付与することにより、大腸に到達してから微生物の作用により薬剤中の薬物あるいは活性成分を放出させるというタイプのものである。しかしながら、このタイプのものも大腸に到達するまでの小腸からの吸収も無視できず、また微生物により分解されて薬物や活性成分が放出されるまでの時間の点で問題があるなど、大腸内で薬効を発揮させるというにはその確実性に欠けるという欠点がある。

【0008】このように、消化管内における移動時間や消化管内のpHあるいは腸内微生物などの条件による単純な原理に基づいた方法では、薬物を確実に大腸内において放出させるというには困難性があり、大腸内放出制御を確実に行わせるためにはさらに微細な条件が必要とされ、これまでにそのための種々の提案が行われている。

【0009】1) 特開平4-224517号公報によれば、有効成分を多粒子多投与形態に処方し、その各粒

子を少なくとも2層の膜で被膜し、その1層がpH5.5またはこれ以上で溶解し、かつ他の膜がこのようないHで不溶で、しかも腸液を浸透するようにし、回腸及び結腸の末端で有効成分を放出するという製剤が示されている。

【0010】この製剤は、小腸に到達して溶解する膜と消化管内移動時間により半透膜を形成する膜との組み合せを特徴としており、基本的には小腸を起点とした消化管移動時間による制御方式のタイプである。したがって、胃からの排出時間による影響は考慮されているものの、大腸内で薬物を放出させるという目的達成には確実性に欠ける。また、同公報に示された有効成分を含有する固形経口投与形態の製造方法は、通常の造粒方法によるものであり、水に難溶性の薬理活性物質を含有する固形経口投与形態では、薬物の溶出性が悪く、生物学的利用能が低いので期待するような治療効果が得られない。

【0011】2) 特表平4-501411号公報によれば、同公報には治療用活性物質を含むコアと外部コーティングとからなる結腸選択的到達性を持つ経口医薬用製剤が記載されている。この製剤は、該コーティングが、7.0以上のpHで可溶性の陰イオン性コポリマーの内部層；あらゆるpHの腸液中で容易に膨張するゲル化ポリマーの中間層；及び胃液中では不溶であるが5.5以上のpHでは可溶性の胃耐性ポリマーの外部層からなる製剤である。

【0012】このものは、基本的に消化管内のpHを利用した放出制御方式によるものであり、小腸内の消化管pHが生物学的変異性により、仮にpH7以上となった場合でも、中間層のゲル化ポリマー層によって腸管通過時間内に内部層が腸液により影響を受けないように配慮してあるとはいえ、依然として確実性に欠け、また製剤が水に難溶性の薬理活性物質を含有するものである場合には、その薬物の溶出性が悪く、生物学的利用能が低くなるために治療効果が得られないという欠点がある。さらに、中間層に水に可溶のゲル化ポリマーを使用しており、コーティング量がコア重量の10ないし40%と多量となるため製造効率も悪いという欠点もある。

【0013】3) 特開平2-223513号公報にはコルチコステロイド等の生物学的に活性な物質を、耐酸性または放出制御物質と共に固体分散体とする際、分散体が固化する前に水不溶性担体粒子と混合し、その後、通常の造粒方法により加工することを特徴とした大腸内放出制御方法が示されている。この方法では、水に難溶性の薬物の生物学的利用能を高めるという考え方がとられているが、人の消化管のpHは、個体間に差異があり、薬剤が大腸へ到達する時間も変動することから、大腸へ薬物を確実に送達するには一成分の高分子物質の使用をもって制御するのは困難である。

【0014】以上のように、現在までに提示された技術では、依然として次のような欠点の全てを改善すること

は困難であり、大腸内放出型の薬剤として要望されている期待にこたえることはできないでいる。

① 大腸に到達する前に溶解する割合が多く、小腸で吸収されてしまうため、大腸まで有効薬物量が到達しない。さらに小腸からの薬物の吸収は全身作用により副作用を引き起こしやすい。

② 薬物を大腸まで到達させるために、コーティングフィルムを厚くすると、大腸での薬物の溶出能も低下する。

③ 水に難溶性の薬物の場合は、大腸まで送達することはできたとしても、有効薬物濃度が得られず、薬効が得られない。

【0015】

【発明の開示】本発明は、大腸へのより確実な薬物送達と水に難溶性の薬物の生物学的利用能の向上により、確実に大腸内放出を行い得る医薬製造用粒状物を提供しようとするものである。本発明者らは潰瘍性大腸炎のコルチコステロイド経口投与での全身作用による副腎機能抑制に起因する副作用の発現頻度の高さに着目し、コルチコステロイドを大腸内において放出させることにより、局所作用による治療を可能にする大腸内放出制御の検討を行った。一般にコルチコステロイドは水に難溶性であり、結晶形のまま大腸内放出型製剤として大腸へ到達させ得たとしても、大腸において局所作用に有効な薬物濃度を得るということは困難である。

【0016】本発明者らは、難溶性薬物をその化学構造を変えずに、製剤的手段によって溶解性を増す方法を検討し、固体分散法により固溶体とする方法で水に対する溶解度を大幅に向上せしめることに成功した。ここにいう固体分散 (solid dispersion) とは、1種あるいは複数の薬物が不活性担体の中に単分子状に分散した固体と定義づけられている。固体溶媒 (担体) 中に薬物が溶解した固溶体では、薬物は担体中に非晶質として存在する。本発明においては、本発明者らは、医薬品製造許容性の有機溶媒に薬物と高分子物質の両方を溶解し、次いで溶媒を留去することにより非晶質化した。薬物が非晶質化されているかどうかは、X線回折法により確認した。

【0017】本発明の粒状物の製造態様は、薬理学的に許容しうる担体物質をコアとして用い、これに水に難溶性の薬理活性物質と胃内不溶性高分子物質の両者を、医薬品製造許容性の有機溶媒に溶解した溶液をコア粒子表面に噴霧・乾燥することにより、コア担体物質の粒子表面に非晶質の薬理活性物質と胃内不溶性高分子物質の混合層を形成せしめるというものである。

【0018】上記の薬理学的に許容しうる担体物質からなるコアとは、白糖、結晶セルロースおよびデンプン、乳糖などの単独あるいは混合物から形成される小さな球形粒子である。前記の胃内不溶性高分子物質としてはメタクリル酸コポリマーS (1993年版医薬品添加物

規格参照)、メタアクリル酸コポリマー-L(1993年版医薬品添加物規格参照)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースの単独または2種以上混合した物が例示される。

【0019】本発明の粒状物において使用される薬理活性物質としては、その目的からいえば大腸を作用部位とする難溶性の薬理活性物質が好ましく使用される。例えばコルチコステロイドとしてジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、酢酸コルチゾン、酢酸フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸トリアムシノロン、酢酸パラメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、ブレドニゾロン、メチルブレドニゾロン、アムシノニド、吉草酸酢酸ブレドニゾロン、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸デキサメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、酢酸ジフロラゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸メチルブレドニゾロン、ジフルブレドナート、ジプロピオン酸ベタメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ハルシノニド、ビバル酸フルメタゾン、ブデソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルオロメトロン、フルドロキシコルチド、プロピオン酸アルクロメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、プロピオン酸デキサメタゾン、プロピオン酸デプロドン、酪酸クロベタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾンなどが例示される。

【0020】薬理活性物質と前述の胃内不溶性高分子物質の配合比は非晶質化と溶解性を考慮すると重量比で1:3~1:20の範囲が好ましい。これをメタノールやエタノールおよびイソプロピルアルコール、アセトンなどを用いて、これらを単独または水との混合溶液として、あるいは前記溶媒を初めとするクロロホルム、ジクロルメタン、ジクロルエタンなど医薬製造許容性の有機溶媒の単独または2つ以上の混合溶媒として用い、この溶液をコア担体物質の粒子表面に、流動層造粒機、遠心転動造粒機あるいはスパイラフローなどの複合型造粒機を使用して噴霧・乾燥し、コア担体物質粒子表面に対し、非晶質の薬理活性物質を含有する胃内不溶性高分子被膜を形成せしめる。

【0021】次いで、得られた被膜粒子物質に対し、水不溶性かつ半透膜形成性の高分子物質を、メタノールやエタノールおよびイソプロピルアルコール、アセトンなどを用いて、これらを単独または水との混合溶液として、あるいは前記有機溶媒を初めとするクロロホルム、ジクロルメタンなど医薬製造許容性の有機溶媒の単独または2つ以上の混合溶媒として用い、前記の装置を用いて連続的に噴霧・乾燥を行う。

【0022】上記の水不溶性かつ半透膜性の高分子物質とは、いずれのpHの水溶液にも溶解せず、被膜の厚さと消化管の滞留時間により、水や薬物を徐々に透過でき

るようになる高分子物質のことをいい、例えば、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-RS(1993年版医薬品添加物規格参照)あるいはエチルセルロースを単独または2種以上の混合物として使用する。この水不溶性かつ半透膜形成性の高分子物質の使用量は、前記被膜粒子に対して重量比で約5%以下が好ましい。

【0023】さらに、この被膜粒子物質表面に、前述と同様の胃内不溶性高分子物質を水に懸濁させて使用するか、メタノールやエタノールおよびイソプロピルアルコール、アセトンなどを用いて、これらを単独または水との混合溶液として、あるいは前記有機溶媒を初めとするクロロホルム、ジクロルメタンなど医薬製造許容性の有機溶媒の単独または2つ以上の混合溶媒として用い、前記の装置を用いて連続的に噴霧・乾燥し、大腸放出型製剤のための医薬製剤用粒子物質を得る。

【0024】この大腸放出型製剤のための医薬製造用粒子物質の個々の粒子径は、消化管通過時間のバラツキを少なくするため、0.1~2.0mmであることが好ましい。水に懸濁させて使用する胃内不溶性高分子物質としてはメタアクリル酸コポリマー-LD(1993年版医薬品添加物規格参照)あるいはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネットなどが例示され、溶解して使用する胃内不溶性高分子物質としては、メタアクリル酸コポリマー-S、メタアクリル酸コポリマー-L、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースの単独または2種以上の混合物が例示される。

【0025】前述のようにして調製された大腸内放出型製剤のための医薬製剤用粒子物質は、そのまま顆粒剤とすることもできるがカプセル剤あるいは錠剤に調製することもできる。以下に実施例を示す。

#### 【0026】

##### 【実施例】実施例 1

(1) 胃内不溶性高分子物質としてメタアクリル酸コポリマー-S(商品名:オイドラギッドS-100:レム ファルム製)を用い、その30.0gをジクロルメタン1250mlとエタノール1250mlとの混液に溶解し、これに薬理活性物質としてジプロピオン酸ベクロメタゾン3.0gを溶解し、噴霧コーティング用の溶液とした。担体コア物質として粒子径が500~710μmの球形精製白糖(商品名:ノンパレル103:フロイント製)1500.2gを用い、これを遠心転動造粒機(商品名:CF-360:フロイント製)に入れ、上記の噴霧コーティング用の溶液を噴霧・乾燥し、担体コア物質の粒子表面に固溶体として非晶質化したジプロピオン酸ベクロメタゾンを含有する胃内不溶性高分子物質の膜を形成させ、粒状物とし遠心転動造粒機のなかで、約50℃の熱風により15分間乾燥した。

【0027】(2) 水不溶性かつ半透膜形成性の高

分子物質としてエチルセルロース（信越化学製）17.5 gを用い、この高分子物質を、タルク5.0 gを懸濁させたエタノール500mlと精製水77.5mlとの混液に溶解し、噴霧コーティング用の溶液とした。この溶液を上記（1）で得られた粒状物に対し、噴霧・乾燥することにより、水不溶性でかつ半透膜形成性の高分子物質の膜を粒状物粒子表面に形成させ、遠心転動造粒機のなかで、約50℃の熱風で30分間乾燥し、粒状物を得た。

【0028】（3）さらに、胃内不溶性高分子物質としてメタアクリル酸コポリマー-S（商品名：オイドラギッドS-100：レーム ファルム製）115.0 gを使用し、これをクエン酸トリエチル11.6 g、タルク34.8 gを溶解または懸濁したジクロルメタン970mlとエタノール1400mlとの混液に溶解し、この液を上記（2）で得られた粒状物に噴霧・乾燥した。得られた粒状物をさらに遠心転動造粒機のなかで、約50℃の熱風で、30分間乾燥した後、850μmの篩と425μmの篩を用いて篩過し、425～850μmの範囲の大腸内放出型医薬製剤用粒状物約1436gを得た。

#### 【0029】実施例 2

（1）胃内不溶性高分子物質としてメタアクリル酸コポリマー-L（商品名：オイドラギッドL-100：レーム ファルム製）を用い、その100.0 gをジクロルメタン833mlエタノール833mlとの混液に溶解し、これに薬理活性物質としてベタメタゾン10.0 gを溶解し、噴霧コーティング用の溶液とした。担体コア物質として粒子径が500～710μmの球形精製白糖（商品名：ノンパレル103：フロイント製）890.1 gを用い、これを遠心転動造粒機（商品名：CF-360：フロイント製）に入れ、上記の噴霧コーティング用の溶液を噴霧・乾燥し、担体コア物質の粒子表面に固溶体として非晶質化したベタメタゾンを含有する胃内不溶性高分子物質の膜を形成させ、粒状物とし、遠心転動造粒機のなかで、約50℃の熱風により15分間乾燥した。

【0030】（2）水不溶性でかつ半透膜形成性の高分子物質としてエチルセルロース（信越化学製）11.2 gを用い、この高分子物質をタルク3.2 gを懸濁させたエタノール320mlと精製水50mlとの混液に溶解し、噴霧コーティング用の溶液とした。この溶液を上記（1）で得られた粒状物に対し、噴霧・乾燥することにより、水不溶性でかつ半透膜形成性の高分子物質の膜を粒状物粒子表面に形成させ、遠心転動造粒機のなかで、約50℃の熱風により30分間乾燥し、粒状物を得た。

【0031】（3）さらに、胃内不溶性高分子物質としてメタアクリル酸コポリマー-L（商品名：オイドラギッドL-100：レーム ファルム製）76.5 gを用

して、これをクエン酸トリエチル7.7 g、タルク23.0 gを溶解または懸濁したジクロルメタン640mlとエタノール935mlとの混液に溶解し、この液を上記（2）で得られた粒状物に噴霧・乾燥した。得られた粒状物をさらに遠心転動造粒機のなかで、約50℃の熱風で、30分間乾燥した後、850μmの篩と425μmの篩を用いて篩過し、425～850μmの範囲の大腸内放出型医薬製剤用粒状物約972gを得た。

#### 【0032】実施例 3

（1）胃内不溶性高分子物質としてメタアクリル酸コポリマー-S（商品名：オイドラギッドS-100：レーム ファルム製）を用い、その100.1 gをジクロルメタン833mlとエタノール833mlとの混液に溶解し、これに薬理活性物質としてベタメタゾン10.0 gを溶解し、噴霧コーティング用の溶液とした。担体コア物質として粒子径が500～710μmの球形精製白糖（商品名：ノンパレル103：フロイント製）890.1 gを用い、これを遠心転動造粒機（商品名：CF-360：フロイント製）に入れ、上記の噴霧コーティング用の溶液を噴霧、乾燥し、担体コア物質の粒子表面に固溶体として非晶質化したベタメタゾンを含有する胃内不溶性高分子物質の膜を形成させ、粒状物とし遠心転動造粒機のなかで、約50℃の熱風により15分間乾燥した。

【0033】（2）次いで、水不溶性でかつ半透膜形成性の高分子物質としてエチルセルロース（信越化学製）11.2 gを用い、この高分子物質を、タルク3.2 gを懸濁させたエタノール320mlと精製水50mlとの混液に溶解し、噴霧コーティング用の溶液とした。この溶液を上記（1）で得られた粒状物に対し、噴霧・乾燥することにより、水不溶性でかつ半透膜形成性の高分子物質の膜を粒状物粒子表面に形成させ、遠心転動造粒機のなかで、約50℃の熱風により30分間乾燥し、粒状物を得た。

【0034】（3）さらに、胃内不溶性高分子物質としてメタアクリル酸コポリマー-S（商品名：オイドラギッドS-100：レーム ファルム製）76.5 gを使用し、これをクエン酸トリエチル7.7 g、タルク23.0 gを溶解または懸濁したジクロルメタン640mlとエタノール935mlとの混液に溶解し、この液を上記（2）で得られた粒状物に噴霧・乾燥した。得られた粒状物をさらに遠心転動造粒機のなかで、約50℃の熱風により30分間乾燥した後、850μmの篩と425μmの篤を用いて篩過し、425～850μmの範囲の大腸内放出型医薬製剤用粒状物約981gを得た。

#### 【0035】実験例 1

実施例1の（3）で得られた大腸内放出型医薬製剤用粒状物を用い、日局溶出試験法第二法により溶出試験を行った。ジプロピオン酸ベクロメタゾンとして1.5mgに対応する量の上記の医薬製剤用粒状物を計量し、50

0 ml の精製水、および各種 pH のリン酸緩衝溶液 (pH 6.4, 6.8, 7.2, 7.4) 中において、37°C でパドルを 100 rpm で回転させ、連続的なフローサンプリングシステムを備えた分光器を用いて 244 nm における吸光度を 8 時間測定した。その結果を図 1 に示す。精製水、pH 6.4 のリン酸緩衝溶液および pH 6.8 のリン酸緩衝溶液の試験例では薬物の溶出が長時間抑制されていることからみて、この粒状物は胃や小腸を通過している間はほとんど薬物を放出しないものであると判断される。

【0036】また、pH 7.2 のリン酸緩衝溶液および pH 7.4 のリン酸緩衝溶液の試験例では粒状物から薬物が速やかに溶出されていることから、この粒状物は小腸末端に到達して消化管 pH が最大になった時に薬物を放出し、大腸に効率的に薬物を送達するものであると判断される。また、非晶質化させていないジプロピオノン酸ベクロメタゾンと乳糖の混合物について、pH 7.2 リン酸緩衝溶液中において前記の溶出試験を行ったところ、図 2 に示すように溶出性が悪いことが認められた。

#### 【0037】実験例 2

下記 (A) ~ (D) の 4 例につき、ベタメタゾンとして

3 mg に相当する量の下記の各粒状物をそれぞれゼラチンカプセルに充填し、それぞれ、ビーグル犬 (1 群 3 四) を使った投与試験を行い血中濃度を測定した。

検体 (A) … 実施例 2 の (3) で得られた大腸内放出型医薬製剤用粒状物

検体 (B) … 実施例 3 の (3) で得られた大腸内放出型医薬製剤用粒状物

検体 (C) … ベタメタゾンを乳糖により均一に倍散した粉末

検体 (D) … 実施例 3 の (1) で得られた粒状物

投与試験の際、サリチルアゾスルファビリジンを一緒に投与し、大腸の腸内細菌により分子内のアゾ結合が解離され、生成したスルファビリジンが血中に出現する時間を大腸到達の目安とした。

【0038】ビーグル犬への投与に際しては、投与前 2 時間前から絶食させ、投与前、投与後 0, 5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48 各時間の 14 点で採血を行った。表 1 に示すような薬物パラメータが得られ、薬物の多くが大腸近傍に到達してから吸収されたものと判断された。

【表 1】

		AUC <sub>0-48</sub>	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)	スルファビリジン出現時間(h)
検体 (A)	実施例 2 の (3)	1526.6	139.9	2.7	3~4
検体 (B)	実施例 3 の (3)	1231.5	113.2	4.3	3~4
検体 (C)	乳糖倍散粉末	1087.8	182.1	1.0	3~4
検体 (D)	実施例 3 の (1)	1433.6	186.5	2.0	1~5

また、食餌の影響を調べるために、投与 30 分前に給餌を行い、薬物の投与後は、上記の試験条件と同様にして採血を実施した。得られた結果から表 2 に示すような薬

物パラメータが得られ、食餌の影響はないことがわかる。

【表 2】

		AUC <sub>0-48</sub>	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)	スルファビリジン出現時間(h)
検体 (A)	実施例 2 の (3)	1011.1	123.6	3.3	2~4
検体 (B)	実施例 3 の (3)	1339.1	121.4	3.7	2~4

本発明に係る大腸内放出型医薬製剤用粒状物は、慣用の方法で種々の薬品剤形とすることができる、例えば、錠剤あるいはカプセル剤など、服用し易い剤形として成型することができる。

#### 【0039】製剤例 1

上記実施例 1 の (3) で得られた大腸内放出医薬製剤用粒状物 100 g、微結晶セルロース 27 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 7 g、タルク 1.5 g、ステアリン酸マグネシウム 0.7 g を混合し、打錠して、錠径 1.1 mm および 8.0 mm の各錠剤を得た。これらの錠剤の崩壊時間は、それぞれ、2 分以内であった。

上記実施例 2 の (3) で得られた大腸内放出型医薬製剤用粒状物と乳糖、微結晶セルロース、デンプンなどの賦形薬とタルク、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤とを混合し、ゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を製した。

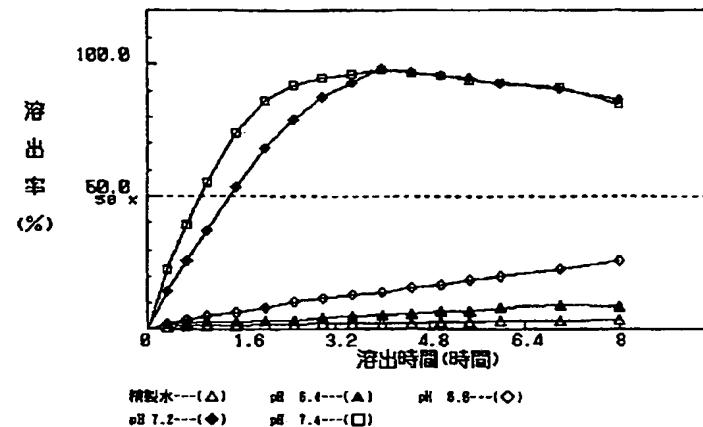
#### 【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の 1 実施例において得られた粒状物についての溶出試験における溶出率と溶出時間を種々の pH 環境において測定した結果を示すグラフである。

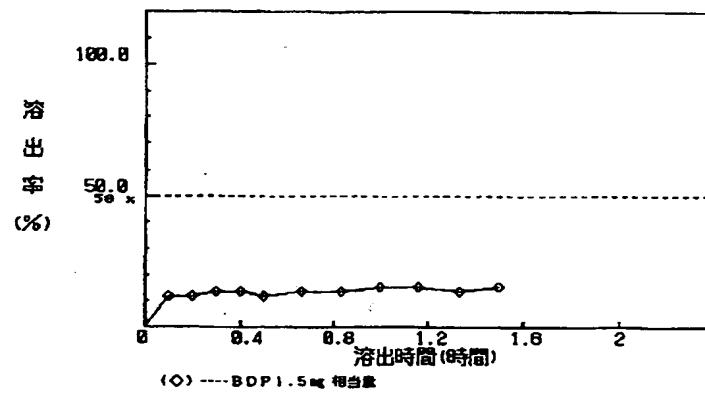
【図 2】本発明の実施例で得られた粒状物と対比するた

めの対照例粒状物について、図 1 と同じ溶出試験において pH = 7. 2 の環境で得られた溶出率と溶出時間を測定した結果を示すグラフである。

【図 1】



【図 2】



(19) Japanese Patent Office

Patent Abstracts of Japan

(11) Publication number: 07126153 A (NOTE)

(43) Date of publication of application: 16.05.1995

(51) A61K 9/14 //A61K 31/57 A61K 31/57	
(21) Application number: 05308500 (22) Date of filing: 04.11.93	(71) Applicant: 591041130 OTA SEIYAKU KK (72) Inventor: TOSHIMA YOICHI TOGASHI MITSUO SAITO MITSUHIRO (74) Representative: Takao Minami (Lawyer)

(54) GRANULE FOR INTRACOLIC RELEASE TYPE PHARMACEUTICAL PREPARATION

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a granule for intracolic release type pharmaceutical preparation designed so as to enable release in a large intestine without releasing in digestive organs ranging from time when orally administered to large intestine in order to exhibit effects of medicine in large intestine.

CONSTITUTION: This granule is constituted as follows. (a) A mixed layer consisting of an amorphous pharmacologically active substance and a high polymer substance insoluble in stomach is formed on the participle surface of a pharmacologically permissible carrier substance used as a core and (b) a layer consisting of a water-insoluble and semipermeable membrane-forming high polymer substance is formed on the surface of the above-mixed layer and (c) further, a layer consisting of a high polymer substance insoluble in stomach is formed on the surface of the above layer (b). The granule has effects of (1) surely transferring medicines into large intestine, (2) improving utilizable ability of the weakly water-soluble medicine and (3) effectively releasing the medicine in large intestine.

## Scope of claims

[Claim 1] On the participle surface of a pharmacologically permissible carrier substance used as a core,

- (a) a mixed layer consisting of an amorphous pharmacologically active substance and a high polymer substance insoluble in stomach is formed,
- (b) and a layer consisting of a water insoluble and semipermeable membrane-forming high polymer substance is formed on the surface of the above mixed layer and
- (c) further, a layer consisting of a high polymer substance insoluble in stomach is formed on the surface of the above layer (b).

## Detailed description of discovery

[0001]

## Background

20 Recently, with dietary habits following European and North American customs and the rapid development of colonic examination methods, the number of patients identified as suffering from colonic related conditions such as colon cancer, ulcerative colitis and Crohn's disease has been increasing significantly, raising the requirement for 60 effective medical therapies with few side-effects for such patients. For example, orally administered corticosteroid plays a major role in medical 30 therapies with regard to ulcerative colitis, where in such patients nonspecific inflammation of unknown cause erodes the colonic mucous membrane or submucosal layer, and forms ulcers, and develops pathologically into rectal inflammation, pericolitis

sinistra, and whole-intestine inflammation.

[0002] Long-term administration of corticosteroid is problematic when administered orally as an uncoated tablet or granule, or as an enteric-coated tablet, due to high levels of medication being absorbed by the small intestine, and borne in the blood throughout the body, with consequent heightened frequency of side effects associated with suppression of the adrenal function.

[0003] Alternatively, due to such low absorption rates of medication into the large intestine, other methods tried include enema therapies whereby corticosteroid is applied per rectum in the form of an enema agent, which method has a low systemic effect and applies medicine directly to the affected

50 mucous membrane, however this method does not offer promising therapeutic effects in cases where the lesion is deep inside the large intestine because the medicine cannot be delivered to the affected area. If an orally applied corticosteroid formulation that first released its medicine upon reaching the affected lower intestine area could be developed, therapeutic affects would be high and the treatment would also carry few side-effects.

[0004] Also, regarding locally acting anti-cancer medication, this kind of application method would promise positive affects in cases with patients with colon cancer. Further, the large intestine, compared to the small intestine, has lower levels of starch enzyme activity, so medicine from which therapeutic effects are not obtained through breakdown of the substance, as is the case with regular orally applied medicine, would be absorbed into the large intestine, making the development of

such medicine highly desirable.

[0005] The first type of conventional intracolonic release medication, as shown in patent no. 57-500432, has been the type designed to release its 40 medicine intracolonically based on a calculation of time spent in the small intestine prior to its arrival at the large intestine. With medicines of this type the medical agent is enclosed in a protective coating of a water-insoluble and semipermeable membrane 10 forming high polymer substance, and the thickness of the coating is adjusted to delay the start of the medicine release time in the digestive organs. Thus, the time taken for the medication to reach the large intestine is set, and due to the adjustment of 50 thickness of the coating film, when the capsule arrives at the vicinity of the large intestine, the medication is gradually released through the semi-permeable membrane. However, a disadvantage of this type of medical agent is that 20 there are many factors arising from other causes affecting the time taken for the agent to travel along the digestive tract, which negatively impacts on the certainty with which the release of the medicine can be controlled.

[0006] The second type of medication is shown in patent number 4-14083, and uses the levels of pH in the digestive tract to control the release of the medication into the large intestine. In the human digestive tract, the highest pH levels, at roughly 7 30 and above, are found at the end of the small intestine, so by enclosing the medical agent in a coating using a high polymer substance that starts to dissolve at pH levels of 7 and above, such as methacrylic acid copolymer-S, this type controls the 70 release of the medicine into the vicinity of the large intestine through an oral application. However, a

disadvantage of this type is that pH levels in the digestive organs vary amongst individuals, and to transport the medication to the end of the small intestine the coating film has to be thick, but in cases where the coating is too thick the medical agent might not break down and might be excreted before the medication is released into the large intestine, while in the opposite case, if the coating film is too thin the medication might be released prior to the capsule arriving at the large intestine, which negatively impacts on the certainty with which the release of the medicine can be controlled.

[0007] The third type uses enteric bacteria to seek release of medication into the large intestine. There are virtually no micro-organisms living in the small intestine, but enteric bacteria grow in the large intestine, so by using medication or coating film with chemical compounds that are only broken down by micro-organisms (for example azo compounds) the medicine in the agent and the active ingredient is released via the affect of the micro-organisms when the agent reaches the large intestine. However, a disadvantage with this type 60 is that absorption into the small intestine prior to the agent arriving at the large intestine is not negligible, and there is also the issue of the time taken before the medicine or active ingredient is broken down by micro-organisms and released, with a consequent lack of certainty in the intended effect of the medicine.

[0008] Thus, with methods depending on basic principles derived from such conditions as the time taken to travel through the digestive organs, pH levels in the digestive organs and enteric micro-organisms, there are difficulties in achieving sure release of medicine into the large intestine,

highlighting the necessity of more precise conditions for the controlled intracolon release of medicine, to which purpose a variety of proposals has been put forward.

[00091] 1) Patent 4-224517 shows a pharmaceutical formulation where the active ingredient is formulated in a multi-particle, multi-dose form, with each particle enclosed in at least two layers of protective coating, one layer soluble in levels of 10 pH 5.5 or higher, and the other layer insoluble at this pH level, and with the coating permeable to intestinal fluids, releasing the active ingredient into the ileum or end of the rectum.

[0010] This formulation is a type that uses the 50 control method that takes the small intestine as the starting point for time taken to travel along the digestive tract, and has the characteristic that when it reaches the small intestine, the soluble film combines through time spent traveling along the 20 digestive tract, with a semi-permeable membrane forming membrane. Therefore, even though consideration is given to the influence of time taken before excretion from the stomach, there is a lack of certainty in regard to the goal of releasing the 60 medicine into the large intestine. Also, in the same patent, the manufacturing method of the solid oral formulation containing the active ingredient involves using regular particle-creating methods, and with solid orally-administered formulations 30 containing weakly water soluble pharmacologically active ingredients, the medicine has poor solubility and low biological availability, with consequently low expectations for effective medicinal outcomes.

[0011] 2) Patent number 4-501411 describes an 70 oral formulation with selective colon reachability made up of a core containing an active

pharmaceutical ingredient, and an exterior coating. In this formulation the said coating has an anionic inner layer that is soluble in levels of pH of above 40 7.0; a middle layer of gellified polymer that easily swells in intestinal fluids of all pH levels; and an outer layer made up of stomach resistant polymer that is insoluble in gastric juices but soluble at levels of pH of 5.5 and above.

[0012] This formulation is essentially derived from the release control method that uses levels of pH in the digestive tract, and, due to biological variability in the levels of pH in the digestive tract, even supposing pH to be 7 or higher, and despite consideration, in the form of a middle layer of gellified polymer substance, being given to the inner layer being protected from the influence of gastric fluid as it passes through the enteric canal, there is the same lack of sure control as in the past, and the disadvantage is also evident that in cases where the formulation contains a pharmacologically active substance that is weakly soluble in water, that substance's dissolution behaviour is poor, and the bioavailability is low, preventing the obtaining of therapeutic effects. Furthermore, the middle layer uses water-soluble gellified polymer and the coating amount is a large 10 to 40 per cent of the core, so the production efficiency is also poor.

[0013] 3) Patent number 2-223513 shows an intracolon controlled release method, with the characteristic that when a biologically active substance such as corticosteroid undergoes solid dispersion through acid resistance or controlled release, prior to accretion of the dispersion elements they combine with a water-insoluble particle substrate, and subsequently production is carried out through regular granulation methods. This

method is taken by some to heighten the bioavailability of the medical substance that is insoluble in water, but as well as individual differences in pH levels in the human digestive tract, there are also variations in the time it takes the medical agent to reach the large intestine, making it difficult to securely deliver medical substances to the large intestine in a controlled way using high polymer substances.

10 [0014] As described above, the technology so far developed has encountered problems in dealing with the issues outlined below and does not meet the requirements for an intracolic release type pharmaceutical preparation.

① A large proportion of medicine dissolves prior to arriving at the large intestine, and is absorbed by the small intestine so an active pharmaceutical amount fails to reach the large intestine. Further, the medicine is absorbed through the small intestine which through systemic effects easily causes side-effects.

② To deliver the medicine to the large intestine, if the coating film is thick there is a low likelihood of dissolution in the large intestine.

③ In the case of medicine weakly soluble in water, even where the medicine is transported to the large intestine, there are no medicinal effects.

[0015]

[Disclosure of invention] This invention presents a granule for pharmaceutical preparation that can securely release into the large intestine through a relatively more secure transportation of the medicine to the large intestine and an increase in the bioavailability of the medicine weakly soluble in water.

The inventors noted high frequency of side-effects

caused by repression of adrenal functions arising from systemic affects of orally applied corticosteroid when applied for inflamed ulcer of the large intestine, and undertook research into controlled release into the large intestine that made possible therapy through locally acting medicine through the release of corticosteroid into the large intestine. Usually, even though corticosteroid is weakly soluble in water and is transported to the large intestine as an intracolonic release formation agent in its crystalline form, it is difficult to obtain effective density of medicine to achieve localized affects in the large intestine.

50 [0016] The inventors considered a way of increasing solubility of a weakly water-soluble medicine through a pharmaceutical method without changing the chemical composition of the medicine, and succeeded in raising solubility in water through the solid solvent (carrier) method by solid dispersion.

Solid dispersion is hereby defined as the dispersion of one type or several types of medicine in an inert carrier into monomolecular matter. The medicine exists in an amorphous state in the solid solvent carrier, in the solid solution inside the carrier. In this invention the inventors dissolved both medicine and a high polymer substance in a pharmacologically permissible organic solvent and then undertook an amorphization process through the removal of the solvent medium. X-rays were taken to confirm whether or not the medicine had become amorphous.

[0017] The manufacturing mechanism for the granule in this invention uses a core of a pharmacologically permissible carrier substance, onto which is spray-dried a solution of pharmacologically active weakly soluble substance

and a high molecular compound insoluble in the stomach, forming on the participle layer of the core a compound layer of the pharmacologically active weakly soluble substance and the high molecular compound insoluble in the stomach.

[0018] The core of pharmacologically suitable carrier substance referred to above is a small round granule constituted by such simple substances as sucrose, crystallized cellulose and starch, and

10 compound substances. Examples of the above-mentioned high molecular compound insoluble in the stomach are methacrylic acid copolymer-S (Japanese Pharmaceutical Excipients, 1993) methacrylic acid copolymer-L (Japanese50 Pharmaceutical Excipients, 1993), hydroxypropylmethylcelluloseacetatesuccinate, hydroxypropylmethylcellulosephthalate, carboxymethylethylcellulose, either singly or in compounds of two or more chemicals.

20 [0019] Substances that are weakly soluble and pharmacologically active in the affected area of the large intestine and beneficial from the perspective of the aims of this invention, are used as the pharmacologically active substance in the granules60 referred to in this invention. For example, examples of corticosteroid are beclomethasone dipropionate, betamethasone, cortisone acetate, fludrocortisone acetate, hydrocortisone, triamcinolone diacetate, paramethasone acetate,

30 dexamethasone, triamcinolone, prednisolone, methylprednisolone, amcinonide, prednisolone valerate acetate, diflucortolone valerate, dexamethasone valerate, betamethasone valerate, diflorasone diacetate, dexamethasone acetate,70 hydrocortisone acetate methylprednisolone acetate, difluprednate, beclomethasone dipropionate,

triamcinolone acetonide, halcinonide, flumetasone pivalate, budesonide, fluocinolone acetonide acetate, fluocinolone acetonide, fluorometholone, fludroxycortide, propionic (acid) alclomethasone, clobetasol propionate, dexamethasone dipropionate, clobetasone butyrate, hydrocortisone butyrate, hydrocortisone butyrate propionate.

[0020] The desired range of ratios, taking into consideration the amorphization process and solubility, for the pharmacologically active substance and the high polymer substance insoluble in the stomach referred to above is within the weight ratio range of 1:3 – 1:20. Using methanol or ethanol and isopropyl alcohol, or acetone, individually or mixed in a water solution, or organic pharmacologically permissible solvents such as chloroform, dichlormethane or dichloroethane, such as in the above-mentioned solvent medium, either individually or in compounds of two or more, a mixed solution is prepared and this solution is then spray-dried onto the participle surface of the core carrier substance using a composite granulator machine such as a liquid bed granulator, a centrifugal granulator or spir-a-flow, forming a film of a high polymer substance insoluble in water containing an amorphous pharmacologically active substance on the participle surface of the carrier substance used as a core.

[0021] Next, using the machines mentioned above, a water-insoluble and semipermeable membrane-forming high polymer substance is spray-dried onto the coating particle substance, using methanol or ethanol and isopropyl alcohol, or acetone, individually or as a solution mixed with water, or using a pharmacologically permissible organic solvent such as chloroform or

dichlormethane, individually or in compounds of two or more in a mixed solution, such as in the above-mentioned organic solvent medium.

[0022] The above-mentioned water-insoluble and semipermeable membrane-forming high polymer substance, without dissolving in any level of pH solution, allows gradual permeation of water and medicine depending on the thickness of the membrane and the length of time in the digestive organs, for example using individually or in compounds of two types or more, aminoalkyl acylate co-polymer-RS (Japanese Pharmaceutical Excipients, 1993), or ethyl cellulose. The usage amount of this water-insoluble and semipermeable membrane-forming high polymer substance is a weight ratio of less than 5% in regard to the above-mentioned coating particle.

[0023] Further, through continuous spray-drying onto the surface of the coating particle, using either a high polymer substance insoluble in the stomach suspended in water in the same manner as mentioned above, or using methanol or ethanol and isopropyl alcohol, or acetone, individually or as a solution mixed with water, or using a pharmacologically permissible organic solvent such as chloroform or dichlormethane, individually or in compounds of two or more in a mixed solution, such as in the above-mentioned organic solvent medium, using the machines mentioned above, a granulated substance for an intracolic release type pharmaceutical preparation is obtained.

[0024] The preferable range for individual particle size of this particle substance for an intracolic release type pharmaceutical preparation is, in order to lessen the variation time for the passage through the digestive organs, 0.1 – 2.00mm. The high

polymer substance insoluble in stomach used suspended in water are illustrated in for example methacrylic acid copolymer-S (Japanese Pharmaceutical Excipients, 1993) and hydroxy propyl methyl cellulose acetate succinate, while the high polymer substance insoluble in stomach used as a solution is illustrated in methacrylic acid co-polymer-LD, methacrylic acid co-polymer-S, hydroxyl propyl methyl cellulose, hydroxyl propyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxyl propyl methyl cellulose phthalate and carboxy methyl ethyl cellulose, used individually or as compounds of two or more.

[0025] The particle substance for intracolic release type pharmaceutical preparation prepared in the manner described above can be used in that state as a granule, but it can also be prepared as a capsule or tablet. Case studies are presented below.

[0026]

[Case Studies]

Application 1

(1) Using methacrylic acid co-polymer-S (product name: Eudragit® S-100: film type) as the high polymer substance insoluble in stomach, we dissolved 30.0g of this in a mixed solution of 1250ml of dichloromethane and 1250ml of ethanol, and dissolving in this solution 3.0g of beclomethasone dipropionate as a pharmacologically active substance, made the solution for the coating spray. Using 1500.2g of 500-710 $\mu$ m globular purified sucrose (product name: Nonpareil 103: made by Freund) as particulate for the core carrier substance, and inserting this into a centrifugal granulator (product name: CF-360: Freund), and spray-drying the above mentioned solution as a spray coating, we formed a film of a high polymer substance insoluble

in stomach containing amorphous beclomethasone dipropionate as the participle surface of the core carrier substance, and then dried this for 15 minutes at 50°C in a centrifugal granulator to obtain the granules.

[0027] (2) We used 17.5g of ethyl cellulose (Shinshu Chemicals) as a water-insoluble and semipermeable membrane-forming high polymer substance, and dissolved this high polymer substance in a compound solution of 500ml of ethanol suspended in 5.0g of talc and 77.5ml of purified water, using the resulting solution as the coating spray. On the granules obtained from the solution in (1), through spray drying we formed a film of water-insoluble and semipermeable membrane-forming high polymer substance on the participle surface of the granules, and in the centrifugal granulator dried these at 50°C for 30 minutes to obtain the granule substance.

[0028] (3) Further, using 115.0g of methacrylic acid co-polymer-S (product name: Eudragit® S-100: film type) as the high polymer substance insoluble in stomach, we dissolved this in either a compound solution of 11.6g of triethyl citrate and 34.8g of talc, or in a compound solution of 970ml of suspended dichlormethane and 400ml of ethanol, and spray-dried this solution onto the granules obtained in (2). We then placed the granules again in the centrifugal granulator, and after drying for 30 minutes in wind of 50°C, sifted using an 850 µm sieve and a 425 µm sieve, obtaining 1436g of intracolic release type pharmacologically active granule substance in the range of 425-850µm.

[0029] Application 2

(1) Using methacrylic copolymer-L (product name: Eudragit® L-100: Reym Film) as the high polymer

substance insoluble in stomach, we dissolved 100g of this in a compound solution of 833ml of dichloromethane and 833ml of ethanol, and dissolved this in a solution of 10.0g of betamethasone, used as the pharmacologically active substance, and used this as the solution for the coating layer. Using 890.1g of 500-710µm size particles of globular purified sucrose (product name: Nonpareil 103: made by Freund) as the core carrier substance, we placed this in a centrifugal granulator (product name: CF-360: Freund), and spray-dried the above mentioned solution as a spray coating, forming a membrane of a high polymer substance insoluble in stomach containing amorphous betamethasone as the participle surface of the core carrier substance, and dried it for 15 minutes at 50°C as granules in a centrifugal granulator.

[0030] (2) Using 11.2g of ethyl cellulose (Shinshu Chemicals) as a water-insoluble and semipermeable membrane-forming high polymer substance, and dissolving this high polymer substance in a compound solution of 320ml of ethanol suspended in 5.0g of talc and 50ml of purified water, we obtained a solution that we then used for the spray coating. On the granule substance obtained from the solution in (1), through spray drying we formed a membrane of water-insoluble and semipermeable membrane-forming high polymer substance on the participle surface of the granules, and in the centrifugal granulator dried these at 50°C for 30 minutes to obtain the granule substance.

[0031] (3) Further, using 76.5g of methacrylic acid co-polymer-L (product name: Eudragit® S-100: film type) as the high polymer substance insoluble in stomach, we dissolved this in a compound

solution of 7.7g of triethyl citrate and 23.0g of talc, or in a compound solution of 640ml of suspended dichlormethane and 935ml of ethanol, and spray-dried this solution onto the granules obtained in (2). We then placed the granules again in the centrifugal granulator, and after drying for 30 minutes at 50°C, sifted using an 850µm sieve and a 425µm sieve, obtaining 972g of intracolic release type pharmacologically active granule substance in 10 the range of 425-850µm.

[0032] Application 3

i) Using methacrylic copolymer-S (product name: Eudragit® L-100: Reym Film) as the high polymer substance insoluble in stomach, we dissolved 100g of this in a compound solution of 833ml of dichloromethane and 833ml of ethanol, dissolved in this 10.0g of betamethasone as the pharmacologically active substance, and used the resulting solution as the coating layer. Using 20 890.1g of 500-710µm size particles of globular purified sucrose (product name: Nonpareil 103: Freund) as the core carrier substance, we placed this in a centrifugal granulator (product name: CF-360: Freund), and spray-drying the above60 mentioned solution as a spray coating, formed a film of a high polymer substance insoluble in stomach containing amorphous betamethasone as the participle surface of the core carrier substance; we then dried these for 15 minutes at 50°C as granules 30 in a centrifugal granulator.

[0033] (2) Using 11.2g of ethyl cellulose (Shinshu Chemicals) as a water-insoluble and semipermeable membrane-forming high polymer substance, we dissolved this high polymer substance in a compound solution of 320ml of ethanol suspended in 3.2g of talc and 50ml of purified water, and used the

resulting solution as the spray coating solution. To the granules obtained from the solution in (1), through spray drying we formed a film of water-insoluble and semipermeable membrane-forming high polymer substance on the participle surface, and in the centrifugal granulator dried these at 50°C for 30 minutes to obtain granules.

[0034] (3) Further, using 76.5g of methacrylic acid co-polymerS (product name: Eudragit® S-100: film type) as the high polymer substance insoluble in stomach, we dissolved this in a compound solution of 7.7g of triethyl citrate and 23.0g of talc, or in a compound solution of 640ml of suspended dichlormethane and 935ml of ethanol, and spray-dried this solution onto the granules obtained in (2). We then placed the granules again in the centrifugal granulator, and after drying for 30 minutes in wind at 50°C, sifted using an 850µm sieve and a 425µm sieve, obtaining 972g of intracolic release type pharmacologically active granule substance in the range of 425-850µm.

[0035] Experiment 1

Using the granule for intracolic release type pharmaceutical preparation obtained in Application 1 (3), we carried out a dissolution experiment in accordance with the second test of the Japanese Pharmacopoeia dissolution method. We weighed an amount corresponding to 1.5mg of beclomethasone dipropionate as the granule for pharmaceutical preparation referred to above, and in 500ml of purified water and different types of phosphate-buffered saline (pH6.4, 6.8, 7.2, 7.4), spun it at 370C in a paddle at 100rpm; using a spectrometer with a continuous flow sampling system we measured absorbance values at 244nm

over an eight hour period. The results are shown in diagram 1. In the experiments using a solution of purified water with pH6.4 phosphate-buffered saline and 6.8 phosphate-buffered saline, we<sup>40</sup> concluded that because the medicine's dissolution was controlled over a long period that this granule substance would release almost no medicine during its passage through the small and large intestines.

[0036] Also, in the experiments using a solution of purified water with pH7.2 phosphate-buffered saline and pH7.4 phosphate-buffered saline, the granule quickly dissolved, with the granule releasing the medicine at the end of the small intestine where the digestive tract pH levels are<sup>50</sup> highest, from which we concluded that it is not an effective means of surely transporting medicine to the large intestine. Also, when the dissolution test above was carried out using a non-amorphosized beclomethasone dipropionate and lactose compound substance in pH7.2 phosphate-buffered saline, poor solubility was noted as in diagram 2.

#### [0037] Experiment 2

In experiments (A) – (D) in diagram 1, we weighed an amount corresponding to 3mg of betamethasone<sup>60</sup> as the granule for pharmaceutical preparation referred to below, and carried out orally-administered experiments using gelatin capsules on beagles (3 dogs from the same pack), measuring the blood concentration in each animal.

30 Test (A) using the granule substance for intracolic release type pharmaceutical preparation obtained in Application 2 (3)

Test (B) using the granule substance for intracolic release type pharmaceutical preparation obtained<sup>70</sup> in Application 3 (3)

Test (C) uniform triturate powder of

betamethasone from lactose

Test (D) The granule substance obtained in Experiment 3 (1)

When doing the orally-administered experiment, at the same time we also administered orally salicylazosulfapyridine, and due to the bacteria in the intestine of the large intestine the intramolecular azo-coupling was cleaved, and time taken for the thus generated sulfapyridine to exhibit in the blood in the large intestine was measured.

[0038] When we orally administered to the beagles, the dogs were starved for 24 hours prior to the experiment, and 14 blood samples taken before and after the administration at intervals of 0, 5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24 and 48 hours. The medicinal parameters were obtained as shown in diagram 1, with most of the medicine being absorbed after arrival in the vicinity of the large intestine. Also, in order to identify the effect of feeding, we fed the specimens 30 minutes prior to administration of the medicine, and after administration carried out the experiment in the same manner as the above and took blood samples. The results were as shown in diagram 2, with the medicine parameters showing that there was no influence from feeding.

The granule substance for intracolic release type pharmaceutical preparation referred to in this invention can be produced in various medicinal dosage forms using common methods, for example as a tablet or capsule, and various other easily applied forms.

#### [0039] Pharmaceutical formulation 1

We obtained 11mm and 8.0 mm tablets through tabletizing a compound of the 100g of the granule substance for intracolic release type pharmaceutical

preparation, 27g of microcrystalline cellulose, 1.5g of talc and 0.7g of magnesium stearate. These had a breakdown time each of within two minutes.

[0040] Pharmaceutical formulation 2

We produced capsules by filling gelatin capsules with a compound of the granule substance for intracolic release type pharmaceutical preparation, lactose, microcrystalline cellulose, starch and other pharmaceutical excipients, and lubricants such as

10 talc and magnesium stearate.

[Summary of information in graphs]

[graph 1] This graph shows the various pH environments for the dissolution rate and dissolution time of the dissolution tests conducted with the granule substance obtained in Application 1 of this invention.

[graph 2] This graph shows the dissolution rate and dissolution time in a pH environment of 7.2 of a control granule substance for purposes of 20 comparison with the granule substance obtained in the Applications in this invention.

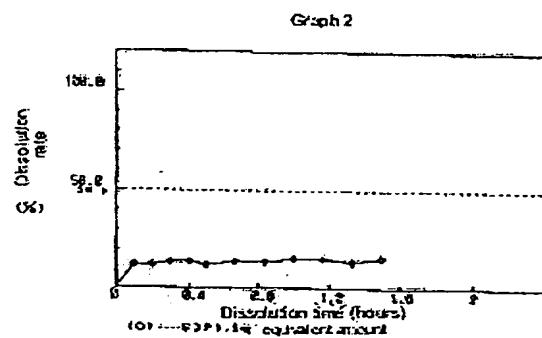
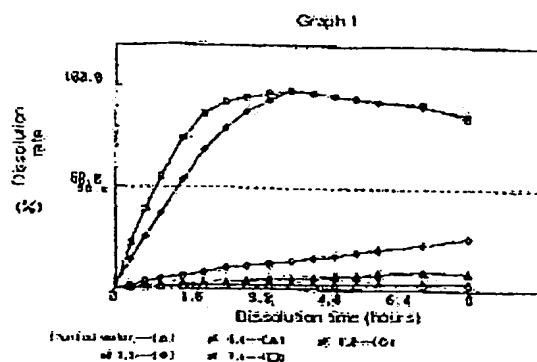
## Diagrams and graphs

## Diagram 1

		AISC 0·48	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	Sulfapyridine manifestation time (h)
Test (A)	Application 2 (3)	1526.6	139.9	2.7	3·4
Test (B)	Application 3 (3)	1231.5	113.2	4.3	3·4
Test (C)	triturate powder of betamethasone from lactose	1087.8	182.1	1.0	3·4
Test (D)	Application 3 (1)	1433.6	186.5	2.0	1·5

## Diagram 2

		AISC 0·48	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	Sulfapyridine manifestation time (h)
Test (A)	Application 2 (3)	1011.1	123.6	3.3	2·4
Test (B)	Application 3 (3)	1339.1	121.4	3.7	2·4



Publication type: Amendment to published unexamined patent application

Class division: 3/2

Publishing date: March 27, 2001

Publication number: 07-126153

Publication date: May 16, 1995

Year count number: Published unexamined patent application 7-1262

Application number: 5-308500

Summary of amendments: The minor details referred to below are all amended.

International patent type, 7<sup>th</sup> edition)

- A61K 9/14

// A61K 31/57 ACJ

ACL

[F1]

A61K 9/14 k

31/57 ACJ

ACL

[description] As described in separate document